

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovprela 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de préto-manide.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 294 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé ovale blanc à blanc cassé avec la lettre « M » gravée sur une face et la mention « P200 » sur l'autre face.

Dimensions du comprimé : 18 × 9 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dovprela est indiqué chez les adultes, en association avec la bédaquiline et le linézolide, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ultrarésistante (TB-UR ou XDR-TB) ou multirésistante (TB-MR ou MDR-TB) avec intolérance ou absence de réponse au traitement ; voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le préto-manide doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante.

Le préto-manide doit être administré sous observation directe ou conformément aux pratiques en vigueur localement.

Posologie

La posologie recommandée est de 200 mg (un comprimé) de préto-manide une fois par jour pendant 26 semaines.

Un allongement de la durée du traitement peut être envisagé au cas par cas, chez les patients qui ne répondent pas convenablement au traitement à 26 semaines (voir rubrique 5.1).

Le prétomanide doit être administré uniquement en association avec la bédaquiline (400 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine [avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses], par voie orale pendant un total de 26 semaines) et le linézolide (600 mg par jour par voie orale sur une durée pouvant aller jusqu'à 26 semaines).

Il convient de consulter les informations sur le produit de la bédaquiline et du linézolide pour obtenir davantage d'informations sur l'utilisation de ces médicaments.

Il convient également de consulter la rubrique 4.4 du présent document pour plus d'informations sur la modification de la dose de linézolide qui a été appliquée pendant l'étude clinique ZeNix et la rubrique 5.1 pour connaître les détails de l'étude.

Arrêt du protocole de traitement par prétomanide-bédaquiline-linézolide (voir également les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1)

- Si le patient arrête la bédaquiline ou le prétomanide pour quelque raison que ce soit, l'ensemble du protocole thérapeutique doit être arrêté.
- Si le linézolide est arrêté de façon permanente au cours des quatre premières semaines du traitement, l'ensemble du protocole thérapeutique doit être arrêté.
- Si le linézolide est arrêté après les quatre premières semaines du traitement, le protocole peut être poursuivi uniquement avec la bédaquiline et le prétomanide.

Oubli de doses

Toutes les doses de prétomanide et de bédaquiline oubliées doivent être rattrapées à la fin du traitement. Les doses de linézolide qui n'ont pas été prises en raison d'effets indésirables du linézolide n'ont pas besoin d'être rattrapées à la fin du traitement.

Se reporter aux informations sur le produit de la bédaquiline et du linézolide pour plus d'informations sur l'utilisation de ces médicaments.

Durée du traitement

La durée totale du traitement par le prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide est de 26 semaines. Les données sur des durées de traitement plus longues sont limitées. Un allongement de la durée du traitement peut être envisagé au cas par cas, chez les patients qui ne répondent pas convenablement au traitement à 26 semaines (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Les données cliniques concernant l'utilisation du prétomanide chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité du prétomanide chez ces patients n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du prétomanide chez les patients insuffisants hépatiques n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité du prétomanide chez les patients insuffisants rénaux n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'une insuffisance rénale n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du prétomanide chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le prétomanide doit être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres nitroimidazoles ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité du prétomanide en association avec d'autres médicaments que ceux du protocole de traitement recommandé, la bédaquiline et le linézolide, n'ont pas été établies. Le prétomanide ne doit donc pas être utilisé dans le cadre d'un autre protocole thérapeutique.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité peut survenir avec le traitement combiné par le prétomanide, la bédaquiline et le linézolide. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. Pendant le traitement, la consommation d'alcool et la prise de médicaments hépatotoxiques (notamment de phytosuppléments) autres que ceux spécifiés dans les indications thérapeutiques (voir rubrique 4.1) doivent être évitées, en particulier chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Les signes et symptômes tels que fatigue, anorexie, nausée, ictère, urines foncées, sensibilité hépatique au toucher et hépatomégalie, doivent être surveillés et pris en charge tout au long du traitement. Des analyses biologiques (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline et bilirubine) doivent être effectuées à l'instauration du traitement et au minimum une fois par semaine durant le premier mois de traitement, une fois toutes les deux semaines pendant le deuxième mois, puis une fois par mois pendant la suite du traitement, et selon les besoins. Si une atteinte de la fonction hépatique ou une aggravation de l'atteinte hépatique est mise en évidence, un test doit être effectué à la recherche d'une hépatite virale et tout autre médicament hépatotoxique doit être arrêté. L'ensemble du protocole de traitement doit être interrompu si :

- l'élévation des aminotransférases s'accompagne d'une élévation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale ;
- l'élévation des aminotransférases est supérieure à 8 fois la limite supérieure de la normale ;
- l'élévation des aminotransférases est supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale et persiste plus de 2 semaines.

Le traitement peut être repris sous étroite surveillance lorsque les taux des enzymes hépatiques et les symptômes cliniques reviennent à la normale.

Modification/interruption du traitement en raison d'effets indésirables dus au linézolide

Une modification de la posologie du linézolide ou une interruption de son administration peut s'avérer nécessaire au cours du traitement afin de gérer les toxicités connues du linézolide. Les recommandations ci-après correspondent aux procédures qui ont été utilisées dans l'étude ZeNix (rubrique 5.1).

Myélosuppression

L'hémogramme doit être surveillé au moins au début du traitement, à la semaine deux, puis une fois par mois chez les patients qui reçoivent du linézolide dans le cadre du traitement combiné. Les paramètres hématologiques sont variables d'une mesure à l'autre et les diminutions doivent être évaluées au regard de l'état de santé global du patient. Les orientations ci-après peuvent être examinées lorsque la diminution de la numération globulaire est probablement due au linézolide. Il convient d'envisager d'interrompre temporairement le linézolide ou de réduire la dose à 300 mg dans les situations suivantes.

- Anémie – si le taux d'hémoglobine chute en-dessous de 80 g/L ou diminue de plus de 25 % par rapport à la valeur au début du traitement.
- Leucopénie – si la numération absolue des neutrophiles (NAN) chute en-dessous de $0,75 \times 10^9/L$ ou diminue de manière significative par rapport à la valeur au début du traitement. Ce résultat doit être confirmé par un nouveau test avant de prendre des décisions car la NAN peut varier selon le moment de la journée et d'autres paramètres.

- Thrombopénie – si les plaquettes chutent en dessous de $50 \times 10^9/L$ ou diminuent de manière significative par rapport à la valeur au début du traitement. De préférence, ce résultat doit être confirmé par un nouveau test avant de prendre toute décision.

Lorsqu'une amélioration de la myélosuppression est observée, la reprise du linézolide à la dose initiale ou à la moitié de la dose initiale peut être envisagée.

Neuropathie périphérique et neuropathie optique

En règle générale, la neuropathie périphérique associée au linézolide est réversible ou s'améliore lorsque l'administration du linézolide est interrompue ou arrêtée, ou lorsque la dose est réduite. Lorsqu'une amélioration de la neuropathie périphérique est observée, la reprise du linézolide à 300 mg (la moitié de la dose initiale) peut être envisagée. Dans les études cliniques (rubrique 5.1), le nombre de patients ayant dû interrompre/réduire/arrêter le linézolide en raison d'une neuropathie périphérique a augmenté de manière constante à partir du 2^e mois de traitement environ, jusqu'à la fin. Il convient de surveiller les symptômes visuels chez tous les patients recevant le traitement combiné par prétomanide, bédaquiline et linézolide. Si un patient présente des symptômes de déficience visuelle, l'administration du linézolide doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être réalisé rapidement afin d'évaluer les signes de neuropathie optique.

Acidose lactique

L'acidose lactique est un effet indésirable connu du linézolide. Les patients qui présentent des nausées ou des vomissements récurrents doivent faire l'objet d'une évaluation médicale immédiate comprenant l'analyse des taux de bicarbonate et d'acide lactique, et il convient d'envisager d'interrompre le linézolide. Le linézolide peut être repris à une dose plus faible et sous étroite surveillance lorsque les signes et symptômes de l'acidose lactique ne sont plus présents.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés avec le traitement combiné par prétomanide, bédaquiline et linézolide. L'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable connu de la bédaquiline. En association avec le prétomanide, la bédaquiline semble entraîner un allongement de l'intervalle QT plus important que celui qui serait attendu avec la bédaquiline seule. Toutefois, l'effet du prétomanide n'a pas été entièrement caractérisé.

Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement par l'association thérapeutique prétomanide, bédaquiline et linézolide, et au moins une fois par mois pendant le traitement. Les taux sériques de potassium, calcium et magnésium doivent être mesurés au début du traitement et corrigés en cas d'anomalie. Si l'on détecte un allongement de l'intervalle QT, il convient de continuer à surveiller les taux des électrolytes.

Les éléments suivants peuvent accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT :

- des antécédents de torsade de pointes ;
- des antécédents, personnels ou familiaux, de syndrome du QT long congénital ;
- des antécédents d'hypothyroïdie ou la présence d'une hypothyroïdie ;
- une bradyarythmie ;
- une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie structurelle connue ;
- un intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF) > 450 ms (tel que confirmé par un deuxième électrocardiogramme) ;
- des taux sériques de calcium, magnésium ou potassium inférieurs aux limites inférieures de la normale.

L'ensemble du protocole de traitement par prétomanide, bédaquiline et linézolide doit être arrêté si le patient développe une arythmie ventriculaire significative sur le plan clinique ou présente un intervalle QTcF supérieur à 500 ms (après confirmation par un deuxième ECG). En cas de syncope, un ECG doit être effectué à la recherche d'un allongement de l'intervalle QT.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT avec le traitement combiné n'a pas été établi à des expositions supérieures aux concentrations thérapeutiques. Le risque peut être accru si l'exposition systémique au prétomanide est élevée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Excipients

Dovprela contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Dovprela contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le prétémanide

Inducteurs du CYP3A4

Le prétémanide est métabolisé en partie par le CYP3A4. De ce fait, l'exposition au prétémanide peut être réduite en cas de co-administration avec des inducteurs du CYP3A4. Dans les études d'interaction associant plusieurs doses de prétémanide à plusieurs doses de rifampicine ou d'éfavirenz, l'ASC_{0-24 h} du prétémanide était réduite de 66 % ou 35 %, respectivement. Comme il est possible que l'effet thérapeutique du prétémanide soit réduit en raison d'une baisse de l'exposition systémique, la co-administration du prétémanide avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. l'éfavirenz, l'étravirine, les rifamycines comme la rifampicine, la rifapentine et la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) utilisés par voie systémique doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Dans une étude d'interaction associant plusieurs doses de prétémanide à plusieurs doses de lopinavir boosté par le ritonavir, l'ASC_{0-24 h} du prétémanide a été réduite de 17 %.

Effets du prétémanide sur d'autres médicaments

Effet sur les substrats du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19

Des études *in vitro* montrent que le prétémanide est un inhibiteur du CYP2C8. En revanche, sa capacité d'induction du CYP2C9 et du CYP2C19 n'a pas été démontrée. L'induction *in vivo* ne peut pas être exclue, car aucune étude clinique n'a été réalisée. Si le prétémanide est administré concomitamment à des substrats de CYP2C8, de CYP2C9 et de CYP2C19 (p. ex. le paclitaxel, la warfarine ou la méphénytoïne), les prescripteurs et leurs patients doivent être attentifs à l'efficacité potentiellement réduite de ces substrats.

Effet sur les substrats de l'OAT3, de l'OATP1B3, de la P-gp et de la BCRP

Le prétémanide est un inhibiteur du transporteur OAT3 *in vitro*. En clinique, il pourrait donc entraîner une augmentation des concentrations des médicaments qui sont des substrats d'OAT3 et serait susceptible d'accroître le risque de survenue des effets indésirables de ces médicaments. Si le prétémanide est administré concomitamment à des médicaments substrats d'OAT3 (p. ex. le méthotrexate, la benzylpénicilline, l'indométacine, la ciprofloxacine), il convient de surveiller les effets indésirables de ces médicaments et d'envisager de réduire leur posologie si cela s'avère nécessaire (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* montrent que le prétémanide est un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B3 et de la P-gp. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour étudier ces interactions. Par conséquent, il ne peut pas être exclu que la co-administration de prétémanide avec des substrats d'OATP1B3 (p. ex., le valsartan, les statines), des substrats de BCRP (p. ex., la rosuvastatine, la prazosine, le glyburide, la sulfasalazine) et des substrats de P-gp (p. ex., la digoxine, le dabigatran éxétilate, le vérapamil) sensibles puisse augmenter leur exposition. Si le prétémanide est administré concomitamment à des substrats d'OATP1B3, de BCRP ou de P-gp, il convient de surveiller les effets indésirables de ces médicaments administrés concomitamment.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation de prétomanide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryo-fœtal (voir rubrique 5.3.).

Le prétomanide ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'on estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le prétomanide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de prétomanide dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le prétomanide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet du prétomanide sur la fertilité humaine n'est disponible. L'administration orale de prétomanide a entraîné une nette diminution de la fertilité chez les rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le prétomanide pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements ont été signalés chez certains patients prenant du prétomanide et d'autres ont présenté une déficience visuelle. Il convient d'en tenir compte lorsque l'on évalue l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par le prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide ont été les nausées, les vomissements et l'élévation des transaminases. Les patients ont présenté, respectivement, une neuropathie périphérique et une anémie, des effets indésirables connus du linézolide. Les nausées, les vomissements et l'élévation des transaminases sont des effets indésirables possibles des trois médicaments du traitement combiné. Se reporter au Résumé des caractéristiques du produit de la bédaquiline et du linézolide pour plus d'informations sur les effets indésirables de ces deux médicaments.

Tableau récapitulatif des effets indésirables du prétomanide

Les effets indésirables ayant été signalés chez 109 patients traités par le prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide (1 200 mg par jour) pendant 26 semaines dans le cadre de l'essai de phase 3 non contrôlé Nix-TB, ainsi que les effets indésirables ayant été signalés chez 45 patients traités par prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide (1 200 mg par jour) pendant 26 semaines et chez 45 patients traités par prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide (600 mg par jour) pendant 26 semaines dans le cadre de l'essai de phase 3 ZeNix, sont résumés dans le tableau ci-dessous, par classe de système d'organe et par fréquence. Les effets indésirables répertoriés ci-dessous reflètent partiellement le profil de sécurité du schéma de l'étude BPaL, car il est difficile de séparer la causalité d'un médicament d'un autre. Les effets indésirables considérés comme étant dus au linézolide sont indiqués avec le symbole Δ.

Tableau 1 : Effets indésirables du prétomanide dans le cadre des études cliniques

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100
Infections et infestations		Candidose orale*	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie* Δ	Leucopénie Δ, neutropénie* Δ, thrombopénie* Δ	Lymphopénie Δ, pancytopénie Δ
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Hypoglycémie, acidose lactique* Δ, hypomagnésémie	Déshydratation, hypocalcémie, hypovolémie
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, dépression
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique* Δ	Dysgueusie, étourdissements, céphalée	
Affections oculaires		Déficiences visuelle*, irritation oculaire, douleur oculaire, neuropathie optique* Δ, sécheresse oculaire	Anomalie du cristallin, prurit oculaire, gonflement oculaire, œdème papillaire, presbytie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité
Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie sinusale
Affections vasculaires			Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, dyspepsie	Gastrite*, diarrhée, constipation, reflux gastro-œsophagien, pancréatite*, douleur abdominale*	Distension abdominale, glossodynie, hématomèse
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées*	Hyperbilirubinémie*	Hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné*	Sécheresse cutanée, alopecie, prurit*, rash*	Dermatite allergique, hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculosquelettique*, contractures musculaires*	

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysérection, métrorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue*	Malaise
Investigations		Gamma-glutamyltransférase augmentée, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, lipase augmentée*, amylase augmentée*, créatinine sanguine augmentée	Albumine urinaire présente, créatine phosphokinase MB sanguine augmentée, acide urique sanguin augmenté, clairance de la créatinine diminuée

*Certains termes ont fait l'objet d'un regroupement comme suit : **neuropathie périphérique** (sensation de brûlure, hypoesthésie, hyporéflexie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie), **gastrite** (gastrite, gastrite chronique), **acné** (acné, dermatite acnéiforme), **douleur musculosquelettique** (arthralgie, dorsalgie, chondrite costale, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique), **transaminases augmentées** (alanine aminotransférase [ALAT] augmentée, aspartate aminotransférase [ASAT] augmentée, lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, enzyme hépatique augmentée, fonction hépatique anormale, test hépatique augmenté, transaminases augmentées), **rash** (rash, rash érythémateux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash vésiculeux, rash nodulaire), **prurit** (prurit, prurit généralisé, rash prurigineux), **douleur abdominale** (douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible), **déficience visuelle** (vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, défauts visuels), **amylase augmentée** (amylase augmentée, hyperamylasémie), **lipase augmentée** (hyperlipasémie, lipase augmentée), **neuropathie optique** (neuropathie optique, névrite optique), **pancréatite** (pancréatite, pancréatite hémorragique), **anémie** (anémie, hémoglobine diminuée), **thrombopénie** (thrombopénie, numération plaquettaire diminuée), **neutropénie** (neutropénie, neutrophiles diminués), **hyperbilirubinémie** (hyperbilirubinémie, bilirubine sanguine augmentée), **acidose lactique** (acidose lactique, acidose), **contractures musculaires** (contractures musculaires, raideur musculosquelettique), **fatigue** (fatigue, asthénie), **candidose orale** (candidose orale, mycose orale, chéilite angulaire).

Δ : effets indésirables attribués au linézolide

Description de certains effets indésirables

Transaminases augmentées

Dans l'essai Nix-TB dans lequel 109 patients ont été traités par le prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide, auquel s'ajoutent les patients de l'étude ZeNix traités dans les bras avec une administration de linézolide pendant 26 semaines, 19 % des patients ont présenté une élévation des transaminases (effet indésirable très fréquent). En dehors d'un patient décédé d'une pneumonie et

d'un sepsis, tous les patients dont les transaminases avaient augmenté ont pu poursuivre le traitement ou le reprendre après l'avoir interrompu, et finir la totalité du protocole.

Allongement de l'intervalle QT à l'ECG

L'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable connu de la bédaquiline. En association avec le prétomanide, la bédaquiline semble entraîner un allongement de l'intervalle QT plus important que celui qui serait attendu avec la bédaquiline seule. Toutefois, l'effet du prétomanide n'a pas été entièrement caractérisé. Dans l'essai Nix-TB, 6 patients (5,5 %, effet indésirable fréquent) ont présenté des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) transitoires d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Dans l'ensemble de l'essai Nix-TB, aucun sujet n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 480 ms qui soit apparu sous traitement. Un sujet a présenté une variation de l'intervalle QTcF de plus de 60 ms par rapport au début du traitement.

Dans l'essai ZeNix, aucun allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme n'a été observé chez les sujets du bras de traitement de 26 semaines.

Myélosuppression

La myélosuppression est un effet indésirable connu du linézolide. Dans l'essai Nix-TB, 37 % (très fréquent) des patients ont présenté une anémie, le plus fréquent des effets indésirables de type cytopénie hématopoïétique attribués au linézolide. La majorité des cytopénies ont débuté après 2 semaines de traitement. Globalement, trois patients ont présenté des cytopénies considérées comme graves : une neutropénie chez 1 patient et une anémie chez 2 patients. Ces 3 événements indésirables graves ont entraîné soit l'interruption du linézolide, soit l'interruption du prétomanide, de la bédaquiline et du linézolide, et les trois ont été résolus.

Dans l'essai ZeNix, une incidence plus élevée d'événements de myélosuppression, 28,9 % *versus* 13,3 %, a été observée pour le groupe avec une dose de 1 200 mg par rapport au groupe avec une dose de 600 mg de linézolide pendant 26 semaines. La plupart des EIAT de myélosuppression présentaient un degré de sévérité de grade 1 ou 2. Globalement, la majorité des premiers EIAT de myélosuppression sont apparus au cours des 9 premières semaines de traitement, sauf dans le groupe de traitement avec une dose de 1 200 mg pendant 26 semaines, dans lequel environ la moitié des événements sont apparus après la Semaine 9.

Dans les données de l'étude combinée, 2 patients ont signalé des événements graves d'anémie avec le linézolide à 1 200 mg, et aucun n'a été signalé dans le groupe avec une dose de 600 mg.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est un effet indésirable connu du linézolide. Dans l'essai Nix-TB, 81 % (très fréquent) des patients ont présenté une neuropathie périphérique. Dans l'essai ZeNix, 17 (37,8 %) patients ont signalé un événement apparu sous traitement de neuropathie périphérique dans le groupe de traitement avec une dose de 1 200 mg pendant 26 semaines ; un de ces événements a conduit à l'arrêt du traitement. Dans le groupe de traitement avec une dose de 600 mg pendant 26 semaines, un nombre plus faible de patients, 11 (24,4 %), ont signalé une neuropathie périphérique et aucun d'entre eux n'a nécessité une interruption ou un arrêt du traitement.

La plupart de ces effets indésirables étaient de grade 1 et sont apparus après 8 semaines.

Neuropathie optique

La neuropathie optique est un effet indésirable connu du linézolide. Deux patients (2 %, fréquent) de l'essai Nix-TB ont développé une neuropathie optique, les deux après 16 semaines de traitement. Les deux cas étaient graves, ont été confirmés à l'examen de la rétine comme étant une neuropathie/névrite optique, ont entraîné un arrêt du linézolide et ont été résolus.

Globalement dans l'essai ZeNix, 4 (2,2 %) patients ont signalé un événement apparu sous traitement de neuropathie optique. Ces 4 patients se trouvaient dans le groupe de traitement avec une dose de 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines (8,9 %). Le degré de sévérité maximal était de grade 1 (léger) pour 1 patient, de grade 2 (modéré) pour 2 patients et de grade 3 (sévère) pour 1 patient. Tous

les patients ont définitivement arrêté le linézolide, à l'exception d'un patient qui avait déjà terminé le traitement lors de l'apparition de l'événement. L'événement est apparu après 3 mois de traitement et a été résolu dans tous les cas. Aucun événement de neuropathie optique n'a été signalé dans l'essai ZeNix lorsque la dose de linézolide était de 600 mg.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

On ne connaît pas de cas de surdosage aigu avec le prétomanide. En cas de surdosage intentionnel ou accidentel, il convient de prendre des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales de base, en exerçant notamment un suivi des signes vitaux et de l'ECG.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimycobactériens, antituberculeux, Code ATC : J04AK08.

Mécanisme d'action

On pense que le mécanisme d'action du prétomanide passe par l'inhibition de la synthèse des lipides de la paroi cellulaire dans des conditions aérobies et la production d'espèces réactives de l'azote dans des conditions anaérobies. L'activation du prétomanide par une nitroréductase mycobactérienne dépendante de la déazaflavine (F420) est nécessaire à son activité que ce soit en conditions aérobies ou anaérobies (voir également la partie sur les mécanismes de résistance ci-après).

Résistance

L'activation du prétomanide, qui a lieu dans les cellules bactériennes, passe par des enzymes codées par 5 gènes : une nitroréductase dépendante du cofacteur F420 appelée Ddn, une glucose-6-phosphate déshydrogénase appelée Fgd1 et les enzymes de la voie de biosynthèse du F420 (FbiA, FbiB et FbiC). Des mutations dans les 5 gènes codant ces enzymes (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) ont été associées à un niveau élevé de résistance au prétomanide *in vitro*.

Cependant, tous les isolats associés à une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) ne présentent pas de mutations dans ces gènes, ce qui donne à penser qu'il existe au moins un autre mécanisme de résistance.

Le prétomanide ne montre pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux actuellement utilisés, à l'exception du délamanide avec lequel une résistance croisée a été mise en évidence *in vitro*. Cela vient probablement du fait que le prétomanide et le délamanide sont activés par la même voie (voir ci-dessus). Jusqu'ici, seul un cas d'acquisition de résistance au prétomanide a été observé dans les essais dont TB Alliance est le promoteur.

Concentration critique aux tests de sensibilité

D'après les informations limitées dont on dispose, une concentration critique du prétomanide a été, pour le moment, fixée à 1 µg/mL pour les tests utilisant le système MGIT. Plus de 99 % des isolats cliniques étudiés ont montré des valeurs de CMI équivalentes ou inférieures à 1 µg/mL.

Réciproquement, tous les isolats de *Mycobacterium tuberculosis* avec des mécanismes connus de résistance au prétomanide ont présenté des valeurs de CMI supérieures à cette concentration.

Efficacité et sécurité cliniques

Essai Nix-TB :

Le préto-manide a été évalué dans une étude multicentrique menée en ouvert chez des sujets atteints d'une tuberculose pulmonaire UR, MR avec intolérance au traitement ou MR avec absence de réponse au traitement. Les sujets ont reçu le traitement préto-manide-bédaquiline-linézolidé recommandé pendant 6 mois (prolongeable jusqu'à 9 mois) avec un suivi de 24 mois ; la dose initiale de linézolidé était soit de 600 mg deux fois par jour, soit de 1 200 mg une fois par jour. Au total, 109 patients ont été traités pendant l'étude.

Le principal critère d'efficacité de l'étude était l'échec du traitement, défini comme l'incidence d'échec bactériologique, de rechute bactériologique (culture positive pour la même souche de *Mycobacterium tuberculosis* après la fin du traitement alors que les cultures étaient négatives pendant le traitement) ou d'échec clinique au cours du suivi jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Les sujets considérés comme étant en échec de traitement ont été classés comme ayant un résultat défavorable.

L'âge moyen des patients était de 35,6 ans ; 48 % étaient des femmes et 52 % des hommes. Le délai moyen depuis le diagnostic initial de tuberculose était de 24 mois. Quarante-sept pour cent (47 %) et trente-huit pour cent (38 %) des patients présentaient des cavités unilatérales ou bilatérales, respectivement, et 51 % des patients étaient séropositifs pour le VIH (avec une numération moyenne des CD4 de 396 cellules/ μ L).

Le résultat de l'analyse du critère principal d'efficacité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Analyse du critère principal d'efficacité pour Nix-TB

	Total	UR	MR IT/AR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Non évaluable	2	1	1
Total évaluable	107	70	37
Résultat favorable	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Résultat défavorable	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

UR : tuberculose ultrarésistante

MR IT/AR : tuberculose multirésistante avec intolérance au traitement ou absence de réponse au traitement

Les résultats ont été similaires entre les sujets négatifs pour le VIH et les sujets positifs pour le VIH. Sur les 9 résultats défavorables, 6 correspondent à des décès pendant le traitement. Deux autres sujets ont rechuté pendant le suivi après la fin du traitement et l'un d'eux est décédé par la suite.

Essai ZeNix

Le préto-manide a été évalué dans un essai randomisé de phase 3 partiellement en aveugle évaluant la sécurité et l'efficacité de différentes doses et durées de traitement du linézolidé plus bédaquiline et préto-manide (PBaL) chez les participants atteints de tuberculose pulmonaire ultrarésistante (TB-UR), de TB pré-UR ou de tuberculose multirésistante avec intolérance ou absence de réponse au traitement.

Un total de 181 sujets ont été randomisés pour recevoir l'un des 4 bras de traitement, parmi lesquels 45 ont chacun reçu 1 200 mg ou 600 mg de linézolidé dans le schéma BPaL pendant 26 semaines, et 46 et 45 sujets ont respectivement reçu 1 200 mg ou 600 mg de linézolidé dans le schéma BPaL pendant 9 semaines. L'âge moyen des patients était de 37,1 ans ; 67,4 % étaient des hommes. La majorité des participants étaient blancs (63,5 %), et le reste des participants étaient noirs (36,5 %). La plupart des participants avaient déjà un diagnostic de tuberculose (un facteur de stratification) de TB pré-UR (47,0 %) ou de TB-UR (41,4 %), et le reste des participants un diagnostic de TB-MR avec absence de réponse au traitement ou intolérance au traitement (6,6 % et 5,0 % respectivement).

Le critère principal d'efficacité était la survenue d'un échec du traitement (résultat défavorable), défini comme un échec ou une rechute bactériologique, ou un échec clinique 6 mois (26 semaines) après la

fin du traitement. Les participants étaient classés comme ayant un résultat favorable, défavorable ou non évaluable 6 mois (26 semaines) après la fin du traitement.

Le résultat de l'analyse du critère principal d'efficacité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Analyse du principal critère d'efficacité pour ZeNix

	Linézolide 1 200 mg 26 semaines (N = 45) n (%)	Linézolide 1 200 mg 9 semaines (N = 46) n (%)	Linézolide 600 mg 26 semaines (N = 45) n (%)	Linézolide 600 mg 9 semaines (N = 45) n (%)	Total (N = 181) n (%)
Non évaluable	1	1	0	1	3
Total évaluable	44	45	45	44	178
Résultat favorable	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Résultat défavorable	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
IC à 95 % pour le résultat favorable	81,3 % à 98,6 %	75,9 % à 96,3 %	78,8 % à 97,5 %	69,9 % à 93,4 %	83,8 % à 93,4 %

IC = intervalle de confiance ; N = nombre total de participants dans la population concernée par l'analyse ; n = nombre de participants dans chaque catégorie.

Statut favorable et défavorable tel que défini dans le plan d'analyse statistique pour la population en intention de traiter modifiée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le prétomanide dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la tuberculose multirésistante (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du prétomanide sont similaires chez les sujets adultes en bonne santé et les patients adultes souffrant d'une tuberculose.

Absorption

La biodisponibilité absolue du prétomanide n'a pas été établie. Dans deux études de bilan de masse, la biodisponibilité était supérieure à 53 % et à 64 %.

Les valeurs médianes du T_{max} sont comprises entre 4 et 5 heures.

L'administration de 200 mg de prétomanide avec un repas hypercalorique riche en lipides a augmenté la C_{max} de 76 % et l'ASC_{0-inf} moyenne de 88 % par rapport à la prise à jeun.

Distribution

La liaison du prétomanide aux protéines plasmatiques humaines est de 86,4 %. La fraction libre (f_i) est donc de 13,6 %. La liaison à l'albumine sérique humaine s'est avérée similaire (82,7 %), indiquant que la liaison du prétomanide aux protéines plasmatiques humaines est due à sa liaison à l'albumine.

Le volume de distribution apparent (V_d/F) moyen après une dose unique de 200 mg non à jeun était de 97 L pour un poids moyen de 72 kg.

Biotransformation

Le profil métabolique du prétomanide n'a pas été entièrement caractérisé. Le prétomanide est grandement métabolisé : plus de 19 métabolites, produits via diverses voies métaboliques, ont été identifiés. Dans l'étude de bilan de masse, le prétomanide a présenté une demi-vie de 16 heures tandis

que celle de la radioactivité totale était de 18 jours, indiquant qu'il existe des métabolites persistants qui n'ont pas encore été identifiés.

In vitro, le prétomanide est modérément métabolisé par le CYP3A4. Le rôle joué par le CYP3A4 a été également étayé par une étude clinique d'interactions médicamenteuses réalisée avec des inducteurs du CYP3A4. En outre, le métabolisme du prétomanide fait intervenir une nitroréduction à l'intérieur de *Mycobacterium tuberculosis* et, potentiellement, dans la microflore gastro-intestinale.

Le prétomanide n'est pas un substrat des cytochromes P450 (CYP) 2C9, 2C19 ou 2D6 *in vitro*.

Élimination

La récupération de la radioactivité totale après une dose unique de ¹⁴C-prétomanide était d'approximativement 90 % avec environ 53-65 % excrétés dans les urines et 26-38 % dans les fèces.

Aux concentrations utilisées en clinique, le prétomanide n'est pas un substrat, ni un inhibiteur des transporteurs BSEP (*Bile Salt Export Pump*), MATE (*Multidrug And Toxin Extrusion protein*) 1, MATE2-K, OAT (*Organic Anion Transporter*) 1, OAT1B1 et OCT (*Organic Cation Transporter*) 1. Le prétomanide n'est pas un substrat de l'OAT3, de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), de la P-gp (glycoprotéine P), de l'OCT2 et de l'OATP (*Organic Anion-Transporting Polypeptide*) 1B3. La capacité du prétomanide à inhiber la P-gp, l'OATP1B3, l'OCT2 et la BCRP n'a pas été étudiée aux concentrations utilisées en clinique.

La clairance apparente (CL/F) après une dose unique est de 7,6 et 3,9 L/h à jeun et non à jeun, respectivement. La demi-vie d'élimination est de 17 heures.

Non-linéarité

À jeun, la biodisponibilité diminue parallèlement à l'augmentation de la dose (50 à 1500 mg/jour), avec une saturation de l'absorption au-delà de 1 000 mg. Non à jeun, il n'y a pas de modifications significatives de la biodisponibilité pour des doses allant de 50 à 200 mg.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du prétomanide n'a pas été établie chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du prétomanide n'a pas été établie chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du prétomanide n'a pas été établie dans la population pédiatrique.

Personnes âgées

Les données cliniques concernant l'utilisation du prétomanide chez les sujets âgés (≥ 65 ans) sont limitées (n = 5).

Origine ethnique

Il n'y a pas de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique du prétomanide entre sujets Noirs et Caucasiens. La pharmacocinétique du prétomanide n'a pas été établie pour d'autres origines ethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des cataractes sont apparues chez des rats auxquels on a administré des doses de prétomanide de 300 mg/kg/jour pendant 13 semaines, soit une exposition 7 fois supérieure à la dose maximale

recommandée chez l'homme, et de 100 mg/kg/jour pendant 26 semaines, soit une exposition 3-4 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Après avoir reçu, par voie orale, des doses de prétomanide de 450 mg/kg/jour (exposition 10,5 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme) pendant 4 semaines et de 300 mg/kg/jour (exposition 5,4 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme) pendant 12 semaines, des singes ne présentaient pas de cataracte à la fin de l'administration mais des cataractes ont ensuite été observées chez 2 des 12 singes pendant la période de récupération post-traitement de 13 semaines. Dans une autre étude effectuée chez le singe, aucune cataracte n'a été observée à la suite d'un traitement de 13 semaines avec des doses de prétomanide oral allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (exposition 5 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme), ni pendant la période de récupération post-traitement de 20 semaines. De plus, aucune cataracte n'a été observée dans des études de toxicologie en administration répétée sur une durée pouvant aller jusqu'à 9 mois chez le singe (exposition environ 2-3 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme). De plus, dans une étude menée sur 2 ans sur la carcinogénicité chez le rat, le prétomanide a provoqué une augmentation du nombre de cataractes à une dose de 10 mg/kg/jour, entraînant une exposition du même ordre que la dose maximale recommandée chez l'homme. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans les études en administration répétée effectuées chez le rat, des convulsions ont été observées à des expositions systémiques de 4 à 10 fois supérieures à l'exposition observée en clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme de 200 mg/jour ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/mL}$ et $\text{ASC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/mL}$). Dans les études en administration répétée chez le singe, des convulsions ont été observées à des expositions de 2 à 8 fois supérieures à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme. Dans les deux espèces, des convulsions ont été observées à des expositions plus faibles pendant des études de durée plus longue (6 mois chez le rat et 9 mois chez le singe). Le mécanisme à l'origine des convulsions observées dans les études précliniques menées avec le prétomanide n'est pas connu. La signification clinique de cette observation n'est pas connue non plus.

Le prétomanide peut avoir un effet sur la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques hERG et/ou d'autres canaux ioniques cardiaques, y compris Nav1.5 et KCNQ1/minK.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et la souris sans limite d'exposition par rapport à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une diminution de la fertilité, pouvant aller jusqu'à l'infertilité totale, a été observée chez les rats mâles traités par prétomanide par voie orale. Il n'y a pas eu d'effets directs du prétomanide sur les organes de reproduction chez les singes ayant reçu le prétomanide par voie orale pendant 3 mois et 9 mois. Une diminution de la motilité des spermatozoïdes et du nombre total des spermatozoïdes, et une augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux ont été observées chez le singe. D'après les données précliniques, les rongeurs sont sensibles aux lésions testiculaires induites par le prétomanide. Les taux sériques des hormones de reproduction mâles sont des biomarqueurs qui sont altérés en parallèle de ces lésions. Dans l'étude préclinique effectuée chez les primates, aucune altération liée au prétomanide n'a été observée au niveau des testicules ou des hormones de reproduction mâles.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de développement embryo-fœtal et de développement péri- et post-natal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le passage du prétomanide de la mère à sa progéniture par le lait maternel a été étudié chez le rat. Après une administration de 20 mg/kg/jour pendant 14 jours, la concentration plasmatique maternelle moyenne 6 heures après la dose était de 2,84 $\mu\text{g/mL}$, ce qui est similaire à la C_{\max} moyenne à l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg de prétomanide chez l'homme. Au même moment, la concentration moyenne dans le lait était de 4,07 $\mu\text{g/mL}$ et la concentration plasmatique moyenne chez les rats était de 0,119 $\mu\text{g/mL}$. La concentration de prétomanide dans le lait des rates n'est pas forcément prédictive de la concentration du prétomanide dans le lait maternel humain.

Aucun effet mutagène ou clastogène n'a été détecté dans les études conventionnelles de génotoxicité réalisées avec le prétomanide. Un métabolite circulant du prétomanide, le M50, s'est avéré mutagène dans un essai de mutation réverse sur bactérie. Aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence

dans une étude de 6 mois effectuée sur des souris transgéniques produisant ce métabolite. Dans une étude menée sur 2 ans chez le rat, une augmentation du nombre d'adénomes à cellules de Leydig a été observée à une dose de 10 mg/kg/jour. L'observation est probablement peu pertinente chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale
Laurylsulfate de sodium
Povidone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon à vis en polypropylène avec une doublure en cellulose et du coton hydrophile ou un remplisseur d'espace vide.

Présentation : 26 comprimés.

Plaquettes en PVC/PVDC avec feuille en aluminium.

Présentations : 14, 14 × 1 (plaquettes unitaires), 182, 182 × 1 (plaquettes unitaires) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1437/001

EU/1/20/1437/002

EU/1/20/1437/003

EU/1/20/1437/004

EU/1/20/1437/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2020

Date du dernier renouvellement : 23 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Hongrie

Rottapharm Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
D15 XD71
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE (PLAQUETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovprela 200 mg comprimés
prétomanide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de prétomanide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Plaquettes :

14 comprimés

182 comprimés

Plaquettes unitaires prédécoupées :

14 × 1 comprimé

182 × 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1437/001
EU/1/20/1437/002
EU/1/20/1437/004
EU/1/20/1437/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dovprela 200 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovprela 200 mg comprimés
prétomanide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan IRE Healthcare Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovprela 200 mg comprimés
prétomanide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de prétomanide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

26 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1437/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dovprela 200 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovprela 200 mg comprimés
prétomanide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de prétomanide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

26 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1437/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Dovprela 200 mg comprimés prétomanide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dovprela et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dovprela
3. Comment prendre Dovprela
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Dovprela
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dovprela et dans quels cas est-il utilisé

La substance active que contient Dovprela est le prétomanide, un antibiotique. Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour tuer les bactéries qui provoquent des maladies.

Dovprela est utilisé en association avec deux autres médicaments appelés linézolide et bédaquiline pour traiter la tuberculose lorsque la maladie touche les poumons et est devenue résistante à de nombreux autres antibiotiques :

- la tuberculose ultrarésistante ;
- la tuberculose avec intolérance au traitement ou multirésistante.

Il est utilisé chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dovprela

Ne prenez jamais Dovprela

- si vous êtes allergique au prétomanide, aux antibiotiques du groupe des nitroimidazoles ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Étant donné que le prétomanide doit être utilisé en association avec d'autres médicaments contre la tuberculose – le linézolide et la bédaquiline – il vous revient de lire la rubrique « Ne prenez jamais » des notices de ces médicaments également. Si vous avez des doutes concernant des informations contenues dans les notices, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Dovprela si :

- votre foie ne fonctionne pas normalement ;
- vous consommez de l'alcool régulièrement ;
- vos reins ne fonctionnent pas normalement ;
- vous présentez, ou avez déjà présenté, des altérations du rythme cardiaque, ou si un membre de votre famille est atteint d'un trouble du rythme cardiaque ;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque ;
- votre thyroïde est, ou a déjà été, trop peu active (hypoactive) ;
- vous présentez des taux sanguins réduits de calcium, magnésium ou potassium.

Atteinte hépatique

Il existe un risque d'atteinte hépatique lorsque vous êtes traité(e) par Dovprela, linézolide et bédacuiline. Par conséquent, votre médecin surveillera l'apparition de tout signe d'atteinte hépatique chez vous et fera faire des analyses de sang avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement.

Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que :

- fatigue ;
- manque ou perte d'appétit ;
- nausées ;
- coloration jaune de la peau et des yeux ;
- urines foncées ;
- douleur abdominale.

Le médecin adaptera votre traitement si votre foie est touché.

Réduction du nombre de cellules sanguines

Le traitement par Dovprela, linézolide et bédacuiline peut fortement réduire le nombre de cellules sanguines telles que les plaquettes, les globules rouges et les globules blancs appelés neutrophiles. Contactez votre médecin immédiatement si vous remarquez des signes d'ecchymoses, de saignements ou d'infections.

Votre médecin surveillera votre numération formule sanguine avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement. Il adaptera votre traitement si le nombre de vos cellules sanguines diminue.

Atteintes des nerfs au niveau des mains, des pieds ou des yeux

Des troubles nerveux dans les mains, les pieds ou les yeux peuvent se produire pendant le traitement. Contactez votre médecin si vous présentez des problèmes de vue, ou un engourdissement, des fourmillements ou une sensation de brûlure au niveau de vos mains ou de vos pieds pendant le traitement. Il adaptera votre traitement, le cas échéant. En cas de problèmes de vue, contactez un médecin afin de procéder rapidement à un examen ophtalmologique.

Augmentation du taux sanguin d'acide lactique

Une suracidification du sang appelée acidose lactique est susceptible de se produire pendant le traitement. Contactez votre médecin en cas de nausées ou vomissements récurrents. Il pourra adapter votre traitement, le cas échéant.

Problèmes cardiaques

Une certaine anomalie dans les battements du cœur appelée allongement de l'intervalle QT est susceptible de survenir pendant le traitement. C'est pourquoi votre médecin réalisera un ECG avant le début du traitement et régulièrement pendant. Votre traitement sera adapté si des anomalies surviennent au niveau de vos battements cardiaques. De plus, les taux de potassium, calcium et magnésium seront contrôlés et corrigés en cas d'anomalie.

La sécurité et l'efficacité de Dovprela en association avec d'autres médicaments que le linézolide et la bédaquiline n'ont pas été établies. Dovprela ne doit donc pas être utilisé dans le cadre d'une autre association thérapeutique.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'a en effet pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Dovprela

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris à base de plantes (phytothérapie). Cela pourrait modifier la manière dont Dovprela agit ou augmenter le risque d'effets indésirables.

Évitez de prendre Dovprela et l'un des médicaments ci-après en même temps. Cela pourrait diminuer l'effet de Dovprela, de sorte que votre traitement pourrait ne pas être efficace ; par conséquent, informez votre médecin immédiatement si vous prenez les substances suivantes :

- rifampicine, rifamycine, rifapentine, rifabutine : d'autres médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections ;
- éfavirenz, étravirine : médicaments pour traiter l'infection à VIH ;
- carbamazépine, phénytoïne : médicaments pour traiter l'épilepsie et certaines douleurs ;
- millepertuis : un médicament de phytothérapie pour traiter la dépression et l'anxiété.

Vous devez également **éviter** d'utiliser des médicaments susceptibles d'altérer le fonctionnement de votre foie (autres que la bédaquiline et le linézolide). Parlez-en avec votre médecin qui pourra vous expliquer quels médicaments sont concernés.

Informez votre médecin si vous utilisez :

- du méthotrexate : un médicament pour traiter les inflammations articulaires sévères, le cancer et le psoriasis (maladie de la peau) ;
- de la benzylpénicilline, de la ciprofloxacine : des médicaments pour traiter les infections bactériennes ;
- de l'indométacine : un médicament pour traiter les douleurs et les inflammations ;
- du ritonavir : un médicament pour traiter l'infection à VIH.

Dovprela avec de l'alcool

Évitez de consommer de l'alcool pendant votre traitement par Dovprela car cela augmente le risque d'atteinte hépatique sévère.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
Les connaissances sur l'utilisation de Dovprela pendant la grossesse sont très limitées. Par conséquent, Dovprela est utilisé pendant la grossesse uniquement si les bénéfices pour la patiente sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus. Votre médecin déterminera si vous devez être traitée par Dovprela.
- **Allaitement**
On ne sait pas si le prétomanide passe dans le lait maternel. C'est à votre médecin qu'il revient de déterminer si vous devez arrêter l'allaitement ou ne pas prendre Dovprela.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez vous sentir étourdi(e) après avoir pris Dovprela ou avoir des problèmes de vue. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et ne manipulez pas de machines.

Dovprela contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Dovprela

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dovprela est utilisé en association avec le linézolide et la bédaquiline. Vous devez lire également les notices de ces médicaments. Si vous avez des questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée est de

- Dovprela : 1 comprimé une fois par jour ;
- linézolide : 600 mg par jour ;
- bédaquiline : 400 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine (avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses). Par exemple, vous pourriez prendre la bédaquiline le lundi, le mercredi et le vendredi de chaque semaine à partir de la 3e semaine de traitement.

Mode d'utilisation

Prenez Dovprela au même moment que le linézolide et la bédaquiline. Avalez les comprimés avec un verre d'eau et prenez-les au cours d'un repas.

Les comprimés sont pris sous l'observation directe d'un(e) professionnel(le) de la santé ou conformément aux pratiques en vigueur localement.

Durée d'utilisation

La durée du traitement par l'association Dovprela, linézolide et bédaquiline est de 26 semaines. Votre médecin pourra décider de prolonger cette période ou d'interrompre l'administration afin de faire en sorte que le traitement soit à la fois sûr et efficace pour vous.

Si vous avez pris plus de Dovprela que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin immédiatement et prenez la boîte de médicament avec vous pour toute consultation.

Si vous oubliez de prendre Dovprela

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Il est recommandé de rattraper toutes les doses de prétomanide et de bédaquiline oubliées à la fin du traitement. Il est en revanche recommandé de ne pas rattraper à la fin du traitement les doses de linézolide qui n'ont pas été prises en raison d'effets indésirables dus au linézolide. Si vous avez oublié une dose et que vous n'êtes pas sûr(e) de ce que vous devez faire, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Dovprela

N'arrêtez pas de prendre Dovprela, ni le linézolide ou la bédaquiline, les médicaments qui lui sont associés, sans l'autorisation de votre médecin. Sauter des doses ou ne pas prendre la totalité du traitement pourrait rendre le traitement inefficace et votre tuberculose pourrait s'aggraver. De plus, cela augmenterait le risque que les bactéries deviennent résistantes à ces médicaments.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque Dovprela est utilisé en association avec le linézolide et la bédaquiline, les effets indésirables suivants ont été signalés :

Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un quelconque des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges
Les signes possibles sont : sensation de fatigue, faiblesse, essoufflement, perte de conscience et augmentation de la soif.
- élévation des taux sanguins des enzymes hépatiques appelées transaminases, telles que l'ALAT et l'ASAT
Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que : fatigue, manque ou perte d'appétit, nausées, coloration jaune de la peau et des yeux, urines foncées ou douleur abdominale.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes
Les signes possibles sont : ecchymoses, saignements ou infections.
- élévation des taux sanguins d'une enzyme hépatique appelée gamma GT (qui indique comment votre foie fonctionne)
- Augmentation du taux sanguin d'acide lactique
Contactez votre médecin en cas de nausées ou vomissements récurrents.

D'autres effets indésirables sont susceptibles de survenir aux fréquences suivantes :

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- nausées, vomissements, indigestion
- acné
- diminution de l'appétit
- problèmes au niveau des nerfs dans les mains ou les pieds, tels que douleur, sensation de brûlure, sensation anormale ou engourdissement

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection fongique (y compris candidose, levure, champignon) dans la bouche ou la gorge, apparaissant sous la forme de taches blanches
- troubles du sommeil
- fatigue
- altération du goût
- étourdissements
- maux de tête

- contractures musculaires, douleurs musculosquelettiques, telles que douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs musculaires
- diarrhée, constipation
- inflammation de la paroi de l'estomac, inflammation du pancréas
- reflux des sucs gastriques dans l'œsophage
- douleur abdominale
- perte de cheveux, sécheresse cutanée, démangeaisons cutanées, éruption
- irritation ou douleur oculaire, sécheresse oculaire, problèmes de vue
- lésion et/ou inflammation du nerf optique avec gonflement et troubles visuels
- activité électrique du cœur anormale (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme)
- augmentation des taux sanguins :
 - d'amylase
 - de bilirubine, qui est une substance de couleur jaune produite lors de la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges
 - de lipase
 - de phosphatase alcaline
 - de créatinine
 - de créatine phosphokinase
 - d'urée
- diminution du taux de sucre dans le sang
- diminution du taux de magnésium dans le sang

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection fongique
- pertes liquidiennes trop importantes, réduction du volume des liquides corporels
- anxiété, dépression
- hypertrophie du foie
- coloration jaune de la peau, des organes internes et/ou du blanc des yeux (jaunisse)
- anomalie du cristallin de l'œil
- difficultés à voir les objets proches de manière nette
- démangeaisons oculaires, œdème oculaire
- gonflement de la papille optique (conduisant à une perte de la vision)
- surdité
- sensation de battements cardiaques accrus
- augmentation des battements cardiaques
- hypotension artérielle
- toux, saignements de nez
- sensation de ballonnement
- sensation de brûlure au niveau de la langue, grossissement des petites structures en relief présentes sur la surface supérieure de la langue (papilles)
- eczéma, augmentation de la pigmentation de la peau
- incapacité à avoir ou à maintenir une érection
- saignements utérins à intervalles irréguliers, notamment entre les menstruations
- sensation de malaise
- présence anormale de la protéine albumine dans les urines
- vomissement de sang
- diminution de l'élimination de la créatinine, produit de dégradation du tissu musculaire, par les reins
- manque de globules blancs et rouges, et de plaquettes sanguines
- diminution du taux sanguin de calcium
- augmentation des taux sanguins :
 - d'isoenzyme de la créatine phosphokinase (MB)
 - d'acide urique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dovprela

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, le flacon ou la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dovprela

- La substance active est le prétomanide. Chaque comprimé contient 200 mg de prétomanide.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, le glycolate d'amidon sodique, le stéarate de magnésium, la silice colloïdale, le laurylsulfate de sodium et la povidone.

Comment se présente Dovprela et contenu de l'emballage extérieur

Dovprela est un comprimé ovale blanc à blanc cassé avec la lettre « M » gravée sur une face et la mention « P200 » sur l'autre face. Dimensions du comprimé : 18 × 9 mm.

Les comprimés sont fournis en :
plaquettes contenant 14, 14 × 1, 182 ou 182 × 1 comprimés
flacons en plastique contenant 26 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

Fabricant

Mylan Hungary Kft.
H-2900, Komárom
Mylan utca 1
Hongrie

Rottapharm Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
D15 XD71
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatris Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malte

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tél: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatris Healthcare, Lda
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel.: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>